

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Publication number:

0 604 022 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 93309386.6

(51) Int. Cl.⁵: **A61F 2/06**, A61L 31/00

(22) Date of filing: 24.11.93

(30) Priority: 22.12.92 US 995579

(43) Date of publication of application:
29.06.94 Bulletin 94/26

(84) Designated Contracting States:
BE CH DE FR GB IT LI NL

(71) Applicant: **ADVANCED CARDIOVASCULAR
SYSTEMS, INC.**
3200 Lakeside Drive
Santa Clara California 95052(US)

(72) Inventor: **Eury, Robert P.**
10387 B Lockwood Drive
Cupertino, California 95014(US)

(74) Representative: **Baverstock, Michael George
Douglas et al**
BOULT, WADE & TENNANT
27 Furnival Street
London, EC4A 1PQ (GB)

(54) **Multilayered biodegradable stent and method for its manufacture.**

(57) A stent (12) of multilayered laminated construction wherein one layer (18) addresses the structural requirements of the stent and additional layers (20,22) release drugs at predictable rates. Both the structural layer (18) as well as the drug releasing layers (20,22) are eventually completely resorbed by the body.

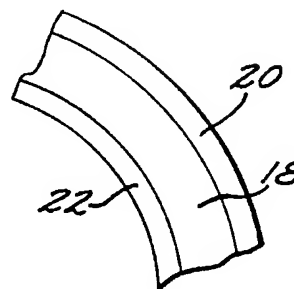


FIG. 2

EP 0 604 022 A1

The present invention relates to expandable intraluminal vascular grafts, generally referred to as stents. More particularly, the invention pertains to stents that are biodegradable and capable of releasing therapeutic drugs.

Stents are implanted within lumens of vessels of the body in order to maintain the patency of such vessels. A variety of delivery systems have been devised that facilitate the placement and deployment of stents. The stent initially is manipulated while in its contracted state, wherein its reduced diameter more readily allows it to be introduced into the lumen and maneuvered into place. Once in place, it is enlarged to a diameter either greater than or equal to the diameter of the lumen so as to allow the free flow of fluids therethrough.

A system especially adapted for coronary applications employs a stent design that incorporates a combination of interacting elements which serve to automatically lock the stent into its enlarged configuration upon expansion. The stent is moved into position along a guidewire that previously has been placed in the lumen where the stent is to be deployed. Inflation of a balloon about which the stent rests causes the stent to expand and lock. Subsequent deflation of the balloon and withdrawal of the catheter and guidewire leaves the stent in place. Elements extending from the surface of the stent engage the vessel walls to positively maintain the stent in position within the lumen.

Stents heretofore typically have been formed of non-toxic, substantially biocompatible metals such as stainless steel, tantalum, or gold. However, it has been determined that typically within about seven to twenty-one days the endothelial layer of the artery or vessel grows into and throughout the walls of the stent, at which point the utility of the stent substantially is diminished and the continued presence of the stent in the lumen may cause any of a variety of problems or complications. Therefore, it has been proposed to form stents of biodegradable or bioabsorbable materials that are completely resorbed by the body within a period of time.

Continued pharmacological treatment of the vessel or condition that made the implantation of the stent necessary often is required or desirable. Such treatment typically is most effective when administered locally and, as a result, it has been suggested to rely on the stent for the delivery of drugs to provide this treatment. Materials are known that are capable of absorbing certain drugs and subsequently releasing the drugs at a substantially predictable rate for a proscribable period of time under particular environmental conditions. By forming the stent of such drug-impregnated material or by otherwise associating such material with the stent, the stent can achieve the dual purpose of

maintaining patency and of dispensing drugs.

The prior art has been unable to provide a stent that is completely absorbed by the body after deployment, possesses the physical properties necessary to facilitate its implantation, performs a primary function of maintaining the patency of the vessel for a period of time, and gradually releases a drug prior to its resorption. Previous attempts to impart the necessary physical properties to drug-releasing materials or attempts to impart such properties to those materials without compromising the drug-releasing properties or the efficacy of the drugs absorbed have been unsuccessful.

The present invention provides a stent that is both completely resorbable by the body and capable of delivering certain drugs. Moreover, the stent possesses all the physical properties necessary for it to perform its structural function as well as to facilitate its implantation. This is achieved by employing a multilayered, laminated construction. A first bioabsorbable layer is selected for its physical properties. One or more additional resorbable layers are selected for the ability of the layer or layers to retain various drugs and then gradually release the drugs upon exposure to the particular environment to which the stent is exposed to upon implantation.

The laminated construction allows the combination in a single stent of a plurality of different drug containing materials. By appropriate configuration of the layers, drugs can be either delivered simultaneously with deployment of the stent or released in a predetermined and controlled sequence. Moreover, different parts of the anatomy can be targeted for treatment using different drugs. That is, a drug-containing layer which is associated only with the exterior surface of the stent would cause that drug to be released directly into the vessel wall while a drug-containing layer associated only with the interior surface of the stent would cause the drug to be released into, and to free flow within, the lumen.

The laminated construction of the stent allows the structural layer to be fabricated before it is laminated. Therefore, any layer can be subjected to rigorous conditioning during its processing and treatment that might be advantageous in order to impart sufficient strength to the layer or layers. In the case of prior art stents, this rigorous conditioning might have the effect of deteriorating or causing a degradation in the effect of any drug or drug-releasing materials. The present invention provides for the drug-impregnated materials to be combined with the structural layer only after the fabrication of the structured layer is complete.

The material selected for the structural layer of the stent of the present invention must be reabsorbable while providing the necessary physical char-

acteristics. These requirements can be satisfied by using polymers such as poly-L-lactic acid or polyglycolic acid that have been extruded and oriented to obtain maximum tensile strength and optimal flexural properties.

The drug-releasing layers are selected based on the properties of the materials used to retain sufficient quantities of particular drugs, to release those drugs at a constant or at least predictable rate when exposed to the environment encountered upon implantation, and to eventually become completely absorbed by the body. Polymers capable of such functions include poly-DL-lactic acid or polycaprolactone. Such polymers are first intermixed with the drug or drugs to be delivered and then are either extruded or solvent cast. The drug-containing layer or layers and the structural layer subsequently are laminated to one another using heat or solvents.

The present invention advantageously is applied to stents implantable in a coronary artery after an angioplasty procedure has been performed wherein the exterior surface of the stent releases a drug into the vessel wall that tends to discourage restenosis and also discourages coagulation of the fluid passing through the lumen. Alternatively, a stent according to the present invention may be utilized to treat prostate cancer. In this application, a chemotherapeutic drug is released directly into the urethra via the implanted stent.

These and other features and advantages of the present invention will become apparent from the following detailed description of the preferred embodiments which, taken in conjunction with the accompanying drawings, illustrates by way of example the principles of the invention.

In the drawings:

Figure 1 is a perspective view of a stent of the present invention; and

Figure 2 is an enlarged cross sectional view showing the laminated construction of the stent of Figure 1.

The Figures illustrate a preferred embodiment of the present invention. Generally, Figure 1 illustrates stent 12 prior to implantation. The stent is formed as a furled cylinder of sufficiently small outer diameter so as to be transportable through the lumen in which it is to be deployed and of sufficiently large internal diameter to receive a balloon catheter therein. The tabs 14 extending from the outer surface of the catheter are sized to engage apertures 16 after the balloon has been inflated. The process of inflating the balloon causes the cylinder to unfurl and thereby expand. Once elements 14 and 16 have engaged, the stent effectively is locked into its expanded state and cannot recontract.

Figure 2 is an enlarged crosssectional view of the stent 12 according to the present invention. The stent comprises a laminated structure comprising multiple layers. The particular embodiment illustrated has three layers, layers 18, 20, and 22. Central, relatively thick layer 18 comprises the structural component of the stent which imparts the necessary physical characteristics to make the stent capable of maintaining the patency of a lumen. This central layer also imparts the desired flexural characteristics to the stent to allow it to be positioned as well as to be expanded once positioned. Thinner layers on either side of structural layer 18 deliver pharmacological agents. Materials that form the thinner layers are selected for the ability of the materials to absorb drugs and subsequently release the drugs at predictable rates once the stent is subjected to the environment encountered upon implantation. In the embodiment illustrated, the layers are disposed such that each is adjacent a surface of central structural layer 18. These layers may contain the same type of drug or different drugs. Alternatively, only one drug-releasing layer might be laminated to one surface of the stent. In still another aspect, additional drug-releasing layers can be built up on top of one another to allow sequential release of various medicaments.

The material employed for the structural layer is selected based on the ability of the material to impart the necessary physical properties to the stent as well for its capacity to be completely reabsorbed by the body. "Resorbable" is meant to encompass all those materials that are either biodegradable, bioerodable, or bioabsorbable and includes materials that break down over time and are gradually absorbed or those that are eliminated by the body regardless of whether the degradation mainly is due to hydrolysis or is mediated by metabolic processes. As previously mentioned, the strength of such material must be such that once the stent is in its expanded and locked form, it is capable of maintaining the patency of the vessel into which it is implanted. Additionally, the physical characteristics of the material of the structural layer must be such as to provide flexibility sufficient to allow it to be expanded by, for example, the inflation of a balloon contained therein. Furthermore, a degree of longitudinal flexibility is desirable in order to facilitate transportation of the stent through a potentially tortuous path through the lumen to its intended implantation site.

Materials with the capacity to provide both the structural integrity and resorbability required being resorbable typically are polymeric in nature. Polymers such as poly-L-lactic acid or polyglycolic acid which have been extruded and oriented by known methods to obtain maximum tensile strength as well as optimal flexural properties are well-suited

for such application. Polyorthoesters or polyanhydrides also could be used. In the present invention, the laminated construction of the stent allows the structural layer to be processed and treated to enhance its physical properties without concern for the effect such potentially rigorous conditions would have on drug and drug-containing materials.

The materials used for drug-releasing layers 20 and 22 are selected for the ability to be absorbed and the ability to retain various drugs and subsequently release the medicaments at a predictable rate upon implantation of the stent. Materials found to be especially advantageous for such purposes include polymers such as poly-DL-lactic acid and polycaprolactone. These polymers can be intermixed with the drug or drugs to be released and subsequently extruded or solvent cast by well-known methods.

After the central structural layer and any drug-releasing layers have been fabricated, the layers are laminated to one another using heat or solvents. For example, a layer of poly-L-lactic acid and a poly-DL-lactic acid are combinable by configuring the two layers in intimate contact and subjecting the layers to a temperature of about 55°C. The completed laminate subsequently is stamped or laser-cut to the appropriate dimensions. The elements and features necessary to initially maintain the stent in a furled state and subsequently allow it to be locked into its expanded state are formed by similarly well known methods. A final furling or shaping operation renders the stent substantially ready for use.

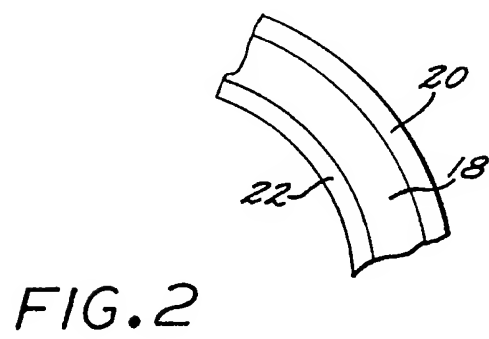
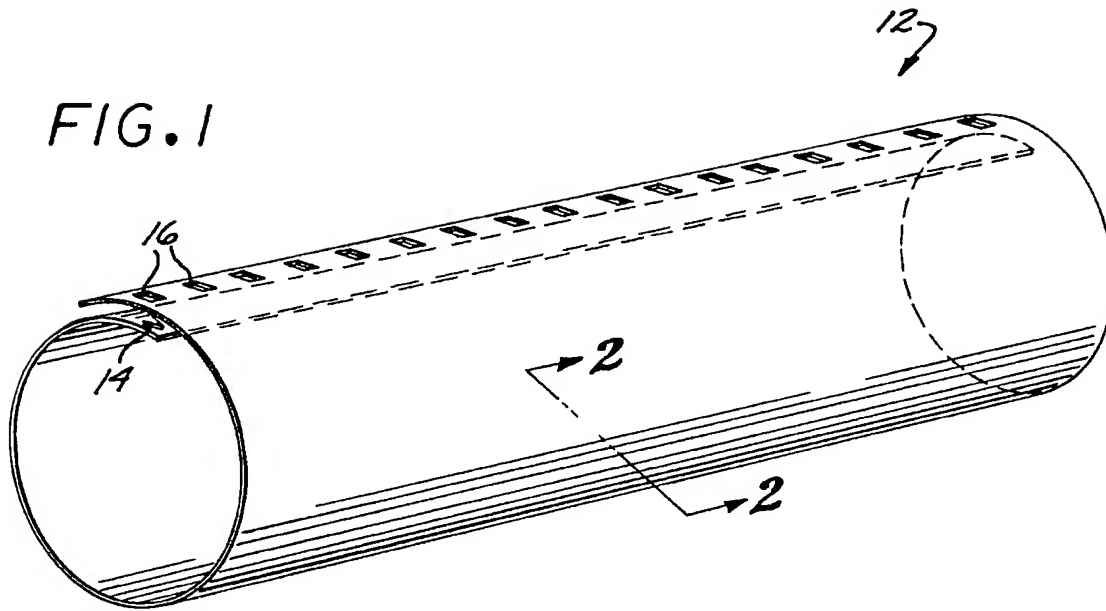
The ultimate purpose of the stent dictates the dimensions of the stent, the strength requirements and physical characteristics of the stent, and the particular drugs and drug delivery rates selected. For example, when the goal is to maintain the patency of a coronary artery, a stent according to the present invention wherein the innermost layer exposed to the lumen is configured to release a drug that reduces the likelihood of thrombosis. Heparin or prostacyclin are among the drugs appropriate for this purpose. In such an application, outer layer 20 could advantageously release drugs that address restenosis. Drugs that have been found to be effective for this purpose include angiotensin, methotrexate, and heparin.

While a particular form of the invention has been illustrated and described, it also will be apparent to those skilled in the art that various modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. Any of a variety of stent designs and applications can benefit from the present invention. Accordingly, it is not intended that the invention be limited except by the appended claims.

Claims

1. An expandable intraluminal stent for implantation in a vessel, comprising:
 - a first layer formed of resorbable material selected to impart structural rigidity to said stent; and
 - a second layer of a resorbable material, joined to said first layer and selected to release a therapeutic drug at a selected rate therefrom, whereby upon implantation, said stent initially provides a desired degree of structural support to said vessel, releases said drug at the selected rate and eventually is completely resorbed.
2. A stent as claimed in claim 1, wherein said first layer is further selected to impart additional desired physical characteristics to said stent.
3. A stent as claimed in claim 1, wherein said first layer comprises poly-L-lactic acid, or polyglycolic acid.
4. A stent as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein said second layer comprises poly-DL-lactic acid or polycaprolactone.
5. A stent as claimed in any one of the preceding claims wherein said stent is implantable in a lumen upstream from a cancerous growth and said second layer is selected to release a chemotherapeutic drug.
6. A stent as claimed in any one of the preceding claims wherein said second layer is selected to release heparin.
7. A stent as claimed in any one of the preceding claims wherein a third layer of resorbable material is joined to said first layer and selected to release a therapeutic drug at a selected rate therefrom, whereby upon implantation, said stent initially provides a desired degree of structural support to said vessel, releases said drugs at the selected rates and eventually is completely resorbed.
8. A stent as claimed in claim 7, wherein the drugs released by said first and second layer are identical.
9. A stent as claimed in claim 7, wherein the drugs released by said first and second layer are different.
10. A stent as claimed in claim 9, wherein said stent is implantable within a coronary artery.

- said second layer is joined to the outer side of said stent's first layer and releases a drug that addresses restenosis and said third layer is joined to the inner side of said stent's first layer and releases a drug that addresses thrombosis. 5
11. A stent as claimed in claim 7, wherein said second layer is selected to release angiopeptin and said third layer is selected to release heparin. 10
12. A method of fabricating a biodegradable, drug releasing stent for implantation within a lumen, comprising the steps of: 15
- forming a first layer of biodegradable material having physical properties necessary to enable a stent to perform its structural function within said lumen;
- forming a second layer of biodegradable material which releases a selected drug upon exposure to an environment such as is encountered within said lumen; and 20
- joining said second layer to said first layer to provide a laminated structure that is biodegradable, drug releasing and has the physical properties necessary for said stent to perform its structural function within said lumen. 25
13. A method as claimed in claim 12, further comprising the steps of: 30
- forming a third layer of biodegradable material which releases a selected drug upon exposure to an environment such as is encountered within said lumen; and 35
- joining said third layer to said first layer.
14. A method as claimed in claim 12 or claim 13, wherein said first layer is formed by extrusion and orientation of a polymeric material. 40
15. A method as claimed in claim 14, wherein said polymeric material comprises poly-L-lactic acid or polyglycolic acid. 45
16. A method as claimed in any one of claims 12 to 15, wherein said second layer comprises a mixture of said drug and a polymeric material.
17. A method as claimed in claim 16, wherein said polymeric material comprises poly-DL-lactic acid or a polycaprolactone. 50
18. A method as claimed in any one of claims 12 to 17, wherein said second layer is joined to said first layer with the application of heat or with the use of solvents. 55
19. A method as claimed in any one of claims 13 to 17, wherein said second and third layers are joined to said first layer with the application of heat or with the use of solvents.





European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 93 30 9386

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.5)
X	WO-A-90 01969 (M-J. SLEPIAN)	1-9, 12, 13, 16-19	A61F2/06 A61L31/00
Y	* page 10, line 27 - page 14, line 5; figures 1-8 * * page 24, line 26 - line 31 * ---	10, 11, 14, 15	
Y	WO-A-91 17744 (G.R. JERNBERG)	10, 11	
A	* page 6, line 32 - page 7, line 21 * * page 9, line 3 - line 16 * * page 10, line 2 - line 29; claims 9, 18, 22, 35, 36; figures 4A-4D * ---	1-4, 6-9	
Y	WO-A-90 04982 (BIOCON)	14, 15	
A	* abstract * * page 16, line 26 - page 17, line 6; table 1 * ---	1-5	
X	WO-A-91 17789 (R.S. STACK ET AL.)	1-3, 6, 12, 16	
	* page 17, line 32 - line 36 * * page 21, line 18 - page 22, line 11 * * page 23, line 12 - line 16 * ---		TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 364 787 (EXPANDABLE GRAFTS PARTNERSHIP) * column 12, line 48 - line 57; figures 5, 6 * ---	1, 4, 12	A61F A61L A61M
A	US-A-5 100 429 (E.L. SINOVSKY ET AL.) * column 8, line 43 - line 52; figures 6, 7 * * column 9, line 37 - line 66 * --- -/--	1-3, 12-19	
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search THE HAGUE		Date of completion of the search 28 February 1994	Examiner Wolf, C
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 93 30 9386

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.5)
A	WO-A-92 10218 (W.L. GORE & ASSOCIATES) * page 7, line 8 - line 34; figures 2,4,12 * * page 9, line 19 - line 27 * * page 12, line 24 - line 31 * ---	1-10, 12, 13, 15, 16, 18, 19	
A	WO-A-90 06094 (BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL) * page 9, line 22 - line 26 * * page 14, line 15 - page 15, line 25 * ---	1, 2, 5-13, 16, 18, 19	
A	EP-A-0 493 788 (MUDR. MILAN KRAJICEK CSC.) * column 2, line 12 - column 3, line 9; figure * ---	7-11	
A	WO-A-89 03232 (BUKH MEDITEC) * abstract; claims 4,7,16 * ---	1-5, 12-16, 18, 19	
P, X	WO-A-93 06792 (SCIMED LIFE SYSTEMS) * abstract * * page 12, line 5 - page 13, line 2 * * page 18, line 24 - line 30 * * page 19, line 24 - page 21, line 17 * * page 22, line 10 - page 23, line 2 * -----	1-19	
The present search report has been drawn up for all claims			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.5)
Place of search THE HAGUE		Date of completion of the search 28 February 1994	Examiner Wolf, C
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-218063

(43)公開日 平成6年(1994)8月9日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 29/02		9052-4C		
A 6 1 K 9/00		G 7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平5-321844

(22)出願日 平成5年(1993)12月21日

(31)優先権主張番号 07/995579

(32)優先日 1992年12月22日

(33)優先権主張国 米国(U S)

(71)出願人 592222709

アドヴァンスト カーディオヴァスキュラ
ー システムズ インコーポレーテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
95052-8167 サンタ クララ レイクサ
イド ドライブ 3200 ポスト オフィス
ボックス 58167

(72)発明者 ロバート ビー ユーリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州
95014 クーパーティノ ビー ロックウ
ッド ドライブ 10387

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54)【発明の名称】 多層生分解性ステント及び該ステントの製造方法

(57)【要約】

【目的】 生体に完全に分解吸収され、かつ特定の薬剤を放出しうるステントを提供する。

【構成】 多層ラミネート構造のステントであって、ひとつの層がステントの構造要件を担い、付加的な層が予測されうる速度で薬剤を放出する。構造層及び薬剤放出層はどちらも最終的には完全に生体により分解吸収される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 導管中に内植するための膨張可能な管腔内ステントであって、(1)該ステントに構造剛性を付与するように選ばれた分解吸収されうる材料により形成される第1層、及び(2)該第1層に結合され、治療薬剤を選択された速度で放出するように選ばれた分解吸収されうる材料による第2層、を含み、内植により該ステントがまず該導管に対し望ましい程度の構造支持を与え、該薬剤を選択された速度で放出し、最終的に完全に分解吸収されることを特徴とする、前記ステント。

【請求項2】 前記第1層が更に該ステントに付加的な望ましい物性を付与するように選ばれた、請求項1記載のステント。

【請求項3】 前記第1層がポリ-L-乳酸を含む請求項1記載のステント。

【請求項4】 前記第1層がポリグリコール酸を含む請求項1記載のステント。

【請求項5】 前記第2層がポリ-D-L-乳酸を含む請求項1記載のステント。

【請求項6】 前記第2層がポリカプロラク톤を含む請求項1記載のステント。

【請求項7】 前記ステントが癌増殖部分の上流に内植可能であって、前記第2層が化学療法薬剤を放出するように選ばれた、請求項1記載のステント。

【請求項8】 前記第2層がヘパリンを放出するように選ばれた請求項1記載のステント。

【請求項9】 請求項1記載のステントであって、分解吸収されうる材料による第3層が前記第1層に結合して治療薬剤を選択された速度で放出するように選ばれ、内植により該ステントがまず該導管に対し望ましい程度の構造支持を与え、該薬剤を選択された速度で放出し、最終的に完全に分解吸収されることを特徴とする、前記ステント。

【請求項10】 前記第1及び第2層から放出される薬剤が同一である請求項9記載のステント。

【請求項11】 前記第1及び第2層から放出される薬剤が異なる請求項9記載のステント。

【請求項12】 請求項11記載のステントであって、該ステントが冠状動脈中に内植可能であり、前記第2層が該ステントの第1層の外側に結合して再狭窄を処置する薬剤を放出し、前記第3層が該ステントの第1層の内側に結合して血栓症を処置する薬剤を放出することを特徴とする、前記ステント。

【請求項13】 前記第2層がアンギオヘプチンを放出するように選ばれ、前記第3層がヘパリンを放出するように選ばれた、請求項9記載のステント。

【請求項14】 管腔中に内植するための生分解性の薬剤放出ステントの製造方法であって、(1)ステントが該管腔中でその構造的機能を果たすことを可能にするために要求される物性を有する生分解性材料による第1層を

形成する工程、(2)該管腔中で遭遇するような環境に曝されたときに選択された薬剤を放出する生分解性材料による第2層を形成する工程、及び(3)前記第2層を前記第1層と結合して、生分解性で、薬剤を放出し、該ステントが該管腔中でその構造的機能を果たすために要求される物性を有するラミネート構造を与える工程、を含む、前記製造方法。

【請求項15】 請求項14記載の方法であって、更に(4)該管腔中で遭遇するような環境に曝されたときに選択された薬剤を放出する生分解性材料による第3層を形成する工程、及び(5)前記第3層を前記第1層と結合する工程、を含む、前記方法。

【請求項16】 前記第1層をポリマー材料の押出及び延伸によって形成する請求項14記載の方法。

【請求項17】 前記ポリマー材料がポリ-L-乳酸を含む請求項16記載の方法。

【請求項18】 前記ポリマー材料がポリグリコール酸を含む請求項16記載の方法。

【請求項19】 前記第2層が前記薬剤とポリマー材料の混合物を含む請求項14記載の方法。

【請求項20】 前記ポリマー材料がポリ-D-L-乳酸を含む請求項19記載の方法。

【請求項21】 前記ポリマー材料がポリカプロラク톤を含む請求項19記載の方法。

【請求項22】 熱を印加して前記第2層を前記第1層と結合する請求項14記載の方法。

【請求項23】 溶媒を用いて前記第2層を前記第1層と結合する請求項14記載の方法。

【請求項24】 熱を印加して前記第2及び第3層を前記第1層と結合する請求項15記載の方法。

【請求項25】 溶媒を用いて前記第2及び第3層を前記第1層と結合する請求項15記載の方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、一般にステント(stent)と呼ばれる膨張可能な管腔内の導管の移植片に関する。特に本発明は、生分解性で治療薬剤を放出しうるステントに関する。

【従来の技術】ステントは生体の導管の管腔中に内植され、該導管の開通性を維持する。ステントの布置及び配置を容易にする様々なデリバリー・システムが考案されている。ステントは始めは収縮状態で扱われるが、該状態では直径が小さくなっていることから、ステントが比較的容易に管腔中に導入され、所定の場所に誘導される。一旦配置されるとステントの直径は管腔の直径と等しいかそれ以上まで拡大し、よってそこを流動体が自由に流れることができるようになる。特に冠状の用途に適応するシステムでは、ステントを膨張時の拡大形態に自動的に固定することを可能にする相互作用要素の組合せを導入したステント設計が用いられる。ステントが配

置されるべき管腔に予め布置したガイドワイヤーに沿ってステントを所定の場所に移動する。ステントの内側にあるバルーンの膨張によりステントは膨張し固定される。続いてバルーンを収縮させカテーテル及びガイドワイヤーを回収してステントをその場所に残留させる。ステント表面から伸びる要素が導管壁に付着して、ステントを管腔中の所定の位置にしっかりと固定する。

【0002】従来のステントは、一般にステンレス鋼、タンタル、又は金等の毒性のない、実質上生体適合性の金属で形成されている。しかし、一般に約7〜21日以内に動脈又は導管の内皮層がステント壁の内部及び全体に成長し、その時点でステントの有用性は実質的に減少し、ステントが管腔中に存在し続けることがいかなる様々な問題又は合併症の原因にもなりうることを確認されている。従って、一定期間内に完全に分解吸収される生分解性又は生体吸収性材料のステントを形成することが提案されている。導管の継続的な薬理学的治療又はステントの内植を必要とする状況が、しばしば要求され、又は望まれる。そのような治療方法は一般に局所的に施される場合に最も有効であり、従って、薬剤の放出をステントに依存して治療を与えることが提案されている。特定の薬剤を吸収し、その後特定の環境条件の下に実質上予測可能な速度で処方した期間中該薬剤を放出しうる材料は公知である。そのような薬剤含浸材料のステントを形成するか、又はそのような材料をステントと結合することにより、ステントは開通性の維持と薬剤の施与の2つの目的を達成することができる。先行技術では、配置後に生体に完全に吸収され、内植を容易にするのに必要な物性を有し、導管の開通性を一定期間維持するという主機能を果たし、分解吸収される前に薬剤を徐々に放出するステントを提供することは不可能であった。必要な物性を薬剤放出材料に付与する従来の試み、あるいは薬剤放出特性又は吸収される薬剤の効能に関して妥協することなくそれらの材料にそのような特性を付与する試みは成功していない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、生体に完全に分解吸収され、かつ特定の薬剤を放出しうるステントを提供する。更に該ステントは、その内植を容易にすると同時にその構造的機能を果たすのに必要な全ての物性を有する。これは、多層のラミネート構造を用いることで達成される。生体吸収性の第1層を物性により選ぶ。ひとつ又は複数の分解吸収される付加層を、該層が様々な薬剤を保持する能力と、その後ステントが内植により曝される特定の環境に該層が曝される際に該薬剤を徐々に放出する能力により選ぶ。

【0004】

【課題を解決するための手段】ラミネート構造によりひとつのステント中に複数の異なる薬剤含有材料を組合わせることが可能となる。層を適切な形態とすることで、

薬剤をステントの配置と同時に放出することも、予定し制御された順序で放出することもできる。更に、異なる薬剤を用いて、生体の異なる部分を治療対象とすることができる。即ち、ステントの外表面にのみ関係する薬剤含有層は薬剤を導管壁に直接放出するのに対し、ステントの内表面にのみ関係する薬剤含有層は薬剤を管腔内及び管腔中の自由流に放出する。ステントのラミネート構造により、構造層をラミネート前に形成することが可能となる。従って、層に十分な強度を付与するために有効であると考えられる加工及び処理の間の過酷な条件に該構造層をかけうる。従来技術の場合、この過酷な条件が、いかなる薬剤又は薬剤放出材料の効果をも低下させ、又は低下の原因となる効果を有することがあった。本発明では、構造層の形成が完成した後でのみ薬剤含浸層を構造層と結合させる。本発明のステントの構造層用に選ばれる材料は、必要な物性を与える一方で、分解吸収可能でなければならない。最大の引張強さ及び最適な柔軟性を得るように押出成形し、延伸したポリ-L-乳酸又はポリグリコール酸等のポリマーを用いることで、これらの要件は満足されうる。十分な量の特定の薬剤を保持し、内植後に遭遇する環境に曝された場合に一定速度又は少なくとも予測しうる速度で該薬剤を放出し、更に最終的に生体に完全に吸収されるように用いられる材料の特性に基づいて、薬剤放出層を選ぶ。そのような機能を果たしうるポリマーには、ポリ-DL-乳酸又はポリカプロラクトンが含まれる。そのようなポリマーをまずひとつ又は複数の放出すべき薬剤と混合し、次に押出成形又は溶媒キャストする。次に単層又は多層の薬剤含有層及び構造層を熱又は溶媒を用いて相互にラミネートする。本発明は、血管形成処置が施された後にそこで再狭窄を阻害し、また管腔を通過する流動体の凝塊を阻害するのに役立つ薬剤をステントの外表面から放出する、冠動脈中に内植可能なステントに有益に適用しうる。あるいは、本発明によるステントを前立腺癌の治療に利用してもよい。この用途では、化学療法薬剤が内植されたステントを経て直接尿道へ放出される。本発明のこれら及びその他の特徴及び長所は、添付した図面と共に例として本発明の本質を説明する次の好ましい態様の詳細な説明から、明らかなものとなるであろう。

【0005】

【実施例】図に本発明の好ましい態様を示す。概説すると、図1は内植前のステント12を示している。該ステントは、配置されるべき管腔を通して移動しうる程度に十分小さな外径を有し、また内部にバルーンカテーテルを受け入れる程度に十分大きな内径を有する、巻形の円筒として形成される。カテーテルの外表面から伸びるつまみ14は、バルーンが膨張した後に孔16とかみ合う大きさとなる。バルーンの膨張過程により円筒は広がり、よって膨張する。要素14と16が一旦かみ合うと、該ステントは膨張状態に完全に固定され、決して弛

緩しない。図2は、本発明によるステント12の拡大断面図である。該ステントは多層を有するラミネート構造を含む。図示した特定の態様は層18、20、及び22の3層を有する。中間の、比較的厚い層18は、ステントが管腔の開通性を維持することを可能とするために必要な物性を付与する、ステントの構成成分を含む。この中間層はまた望ましい柔軟性をステントに付与し、ステントが配置されること、及びその後膨張することを可能にする。構造層18の両側の比較的薄い層は薬理学物質を放出する。比較的薄い層を形成する材料は、該材料が薬剤を吸収する能力と、その後ステントが内植後に遭遇する環境に曝された場合に該薬剤を予測しうる速度で放出する能力により選ばれる。図示した態様では、該層の各々が中間層18の表面に接合するように配置されている。これらの層は同種の薬剤を含んでいても異なる薬剤を含んでいてもよい。あるいは、ステントの一方の表面にひとつの薬剤放出層のみをラミネートしてもよい。更に他の態様として、付加的な薬剤放出層を重ね合わせて設け、様々な薬剤を連続的に放出することもできる。

【0006】構造層に用いられる材料は、該材料がステントに必要な物性を付与する能力に基づくとともに、生体

に完全に分解吸収されうる能力によって選ばれる。「分解吸収性」とは、生分解性、生体浸蝕性、又は生体吸収性のいずれかであるような全ての材料を包含することを意味し、経時的に分解し徐々に吸収される材料、又は分解が主として加水分解によるか又は代謝過程により仲介されるかによらず生体によって分解される材料を含む。前述のように、そのような材料の強度は、ステントが一旦膨張し固定した形態で、ステントが内植された導管の開通性を維持しうる程度でなければならない。これに加えて、構造層材料の物性は、例えば内蔵するバルーンの膨張によりステントが膨張しうる十分な柔軟性を与えるものでなければならない。更に、管腔を経由し目標とする内植サイトに至る蛇行性である可能性のある経路を通してステントが移動することを容易にするために、ある程度の長さ方向の柔軟性が望ましい。要求される構造的完全性及び分解吸収性の両方を与える能力を伴う材料は、一般には天然ポリマーである。公知の方法で押出成形し、延伸して最大の引張強さ及び最適な柔軟性を得たポリ-L-乳酸又はポリグリコール酸等のポリマーは、このような用途に好適である。ポリオルトエステル又はポリ酸無水物を用いることもできる。本発明では、ステントのラミネート構造により、従来なら薬剤又は薬剤含有材料が受けた可能性のある過酷な条件の影響に配慮することなく、構造層を加工及び処理してその物性を改良しうる。薬剤放出層20及び22に用いられる材料

は、吸収される能力、及び様々な薬剤を保持し、その後ステントの内植後に予測しうる速度で該薬剤を放出する能力により選ばれる。このような目的に特に有効であることが見出されている材料にはポリ-DL-乳酸又はポリカプロラクトン等のポリマーが含まれる。これらのポリマーを放出されるべきひとつ又は複数の薬剤と混合し、その後周知の方法で押出成形又は溶媒キャストすることが可能である。中間構造層及びいくつかの薬剤放出層を形成した後に、熱又は溶媒を用いてそれらの層を相互にラミネートする。例えば、ポリ-L-乳酸とポリ-DL-乳酸の層を密着して配置し、それらの層を温度約55℃にかけること、2つの層を結合しうる。次に完成したラミネートを適切な寸法に打抜くかレーザー切断する。ステントを始めは巻形状態に維持し、その後膨張状態に固定することを可能にするために必要な要素及び特徴を、同様に周知の方法で形成する。巻形とし、成形する最終的な操作により、ステントは実質上いつでも使用しうるようになる。

【0007】ステントの寸法、ステントの強度要件及び物性、及び選ばれる特定の薬剤及び薬剤放出速度は、ステントの最終目的により決定される。例えば、最終目標が冠状動脈の開通性の維持である場合、本発明によるステントは、管腔に曝される最も内側の層が血栓症の可能性を減少させる薬剤を放出するように形成されるという特徴を含む。薬剤の中でヘパリン又はプロスタサイクリンがこの目的に適する。そのような用途において、外側の層20は再狭窄を処置する薬剤を有効に放出しうる。この目的に有効であることが見出されている薬剤にはアンギオペプチン、メトトレキサート、及びヘパリンが含まれる。本発明の特定の形態について説明し記述したが、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく様々な改良がなされうることとは当業者に明らかとなるであろう。様々なステントの設計及び用途を本発明から得ることができる。従って本発明は、添付した請求項以外によって制限されることを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

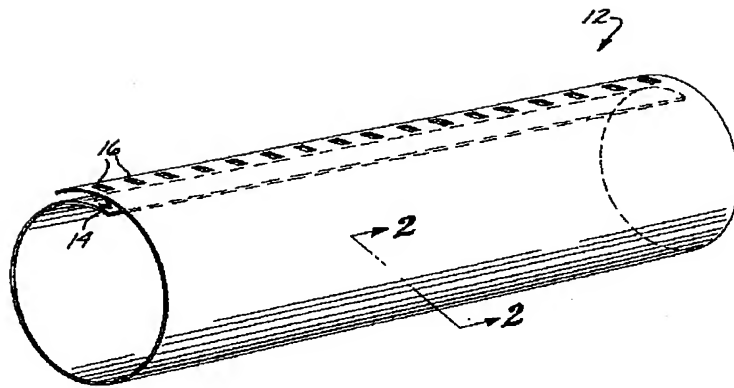
【図1】図1は、本発明のステントの斜視図である。

【図2】図2は、図1のステントのラミネート構造を示す拡大断面図である。

【符号の説明】

- 12 ステント
- 14 つまみ
- 16 孔
- 18 構造層
- 20 薬剤放出層
- 22 薬剤放出層

【図1】



【図2】

